

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221291

· 鼻窦疾病专栏 ·

# 慢性嗜酸性粒细胞型鼻窦炎的研究进展

李凤珍, 刘环海

(海军军医大学第二附属医院 耳鼻咽喉科, 上海 200003)

**摘要:**慢性嗜酸性粒细胞型鼻窦炎(ECRS)是以嗜酸性粒细胞浸润为特征的呼吸道黏膜炎性疾病。嗜酸性粒细胞是一种特殊的炎症细胞,与Th2型免疫反应密切相关。促进和维持ECRS患者嗜酸性炎症的机制主要有以下4个方面:白介素-5(IL-5)调控嗜酸性粒细胞的生物学效应、嗜酸性粒细胞胞外陷阱的免疫调节作用、细胞自噬调节和纤维蛋白异常沉积。ECRS表现出病因复杂、难治愈和易复发等特点,嗜酸性粒细胞在ECRS的发生发展中扮演着重要的角色。本文就国内外最新报道进行综述,以期为ECRS的治疗提供理论依据。

**关键词:**慢性嗜酸性粒细胞型鼻窦炎;嗜酸性粒细胞;研究进展

**中图分类号:**R765.4

## Research progress on chronic eosinophilic sinusitis

LI Fengzhen, LIU Huanhai

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China)

**Abstract:** Eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) is an inflammatory disease of respiratory mucosa, which is characterized by eosinophil infiltration. Eosinophil is a special type of inflammatory cell, which is closely related to Th2 type immune response. There are four main mechanisms that promote and maintain eosinophilic inflammation in ECRS patients: the biological effects of interleukin-5 (IL-5) in regulating eosinophils, immunomodulatory effects of eosinophilic extracellular traps, autophagy regulation and abnormal fibrin deposition. ECRS is characterized by complex etiology, difficult cure and easy recurrence. Eosinophils play an important role in the occurrence and development of ECRS. This article reviews the latest reports at home and abroad in order to provide theoretical basis for the treatment of ECRS.

**Keywords:** Chronic eosinophilic sinusitis; Eosinophil; Research progress

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)鼻部黏膜慢性炎症性反应主要表现为流涕、鼻塞、嗅觉减退和面部胀痛<sup>[1]</sup>,是世界上常见的慢性疾病之一,成人患病率为5%~12%。根据黏膜和息肉中嗜酸性粒细胞的浸润程度可将CRS分为两个亚型:嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS)和非嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎(non-eosinophilic chronic rhinosinusitis, non-ECRS)。其中,ECRS比non-ECRS的症状严重,具有病因复杂、难治愈和易复发等特点<sup>[2]</sup>,其3年复发率达98.5%。阐明ECRS的发病机制,寻找该疾病的治疗靶点,是本领域的重要研究方向。本文就目前有

关ECRS的研究进展作一综述。

### 1 嗜酸性粒细胞与ECRS

嗜酸性粒细胞是一种独特的粒细胞型白细胞,其数量和活性的异常增加与众多疾病相关,包括哮喘、湿疹、嗜酸性粒细胞相关型胃肠道紊乱疾病、高嗜酸性粒细胞综合征等,特别是ECRS<sup>[3]</sup>。与亚洲相比,美国和欧洲的慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者的主要特征是组织嗜酸性粒细胞增多的Th2型炎症反应。鼻息肉中嗜酸性粒细胞的浸润程度可衡量

基金项目:国家自然科学基金(81541038,81670905,81870702)。  
第一作者简介:李凤珍,女,在读硕士研究生,住院医师。  
通信作者:刘环海,Email:liuhuanhaiok@126.com

疾病严重程度,且超过70%的患者伴有白介素-5(interleukin-5, IL-5)水平显著升高。在Lund-Mackay评分和Lund-Kennedy评分中,嗜酸性粒细胞增多型CRSwNP比非嗜酸性粒细胞增多型CRSwNP患者的得分更高。另一方面,组织嗜酸性粒细胞增多可作为鼻息肉术后复发的一个预测因子,但目前对于如何定义组织嗜酸性粒细胞增多症还没有统一的共识。欧洲团队提出可以用组织的嗜酸性粒细胞大于每高倍镜视野20个来预测复发<sup>[4]</sup>。日本团队发现,每高倍镜视野组织中嗜酸性粒细胞个数超过70与复发呈显著相关性<sup>[5]</sup>。Lou等<sup>[6]</sup>报道,当每高倍镜视野嗜酸性粒细胞比例超过55%时,CRSwNP的复发率可高达98.5%。

## 2 白介素-5(interleukin, IL-5)调节嗜酸性粒细胞生物学活性诱发 ECRS

IL-5是一个分子量为45kDa的糖蛋白,由两个相同的多肽链构成,与IL-3和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)同属共同的基因家族<sup>[7]</sup>。IL-5是特异性活化嗜酸性粒细胞的细胞因子,其表达与外周血嗜酸性粒细胞的数量呈正相关<sup>[8]</sup>,且对其生物学活性具有广泛调节作用:调节嗜酸性粒细胞的终末分化、活化、成熟、并延长其存活时间,增强其脱颗粒作用和与血管内皮细胞间的黏附作用<sup>[9]</sup>。而ECRS以嗜酸性粒细胞浸润为最主要特征,因此IL-5对ECRS的发生发展具有重要的调控作用。具体调控机制如下。

### 2.1 IL-5调节嗜酸性粒细胞的终末分化

嗜酸性粒细胞是终末分化细胞,具有高周转率和高凋亡率,需要精确调控稳态以产生新的嗜酸性粒细胞。转录因子、基因启动子、唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素-F、IL-5受体 $\alpha$ 与嗜酸性粒细胞的终末分化相关<sup>[10]</sup>。

### 2.2 IL-5调节嗜酸性粒细胞的活化与成熟

IL-5可诱导各种细胞蛋白的快速酪氨酸磷酸化,磷酸化后的细胞蛋白可导致下游信号分子的激活,进而活化嗜酸性粒细胞,导致局部免疫微环境的改变,产生生物学效应。在嗜酸性粒细胞中,Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)和信号与转录激活因子5(signal transduction and activator of transcription 5, STAT5)的激活对于IL-5依赖的信号转导是必不可少的<sup>[11]</sup>。IL-5也参与了Ras-ERK信号转导通路,

它对IL-5依赖的细胞生存、增殖和嗜酸性粒细胞的分化至关重要。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-1(protooncogeneserine/threonine-protein kinase-1, Raf-1)在调节细胞功能中发挥核心作用,如脱颗粒,脱颗粒所释放的颗粒蛋白对细胞有毒性作用,导致组织损伤和重塑<sup>[12]</sup>。而Sprouty related with EVH1 domain-1(Spred-1)是生长因子介导的,Ras依赖的ERK激活的负调控因子,敲除Spred-1后小鼠可表现为气道嗜酸性粒细胞增多和气道高反应性<sup>[13]</sup>。

### 2.3 IL-5增强嗜酸性粒细胞与血管内皮细胞间的黏附作用

嗜酸性粒细胞表达整合素黏附分子CD11/18复合体和晚期抗原-4(very late antigen-4, VLA-4),在IL-5的刺激下,它们与细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的相互作用增强,导致嗜酸性粒细胞与血管内皮细胞黏附作用增强,并且通过内皮细胞的迁移过程可以引起嗜酸性粒细胞活化<sup>[14]</sup>。在整合素复合体中,CD11b扮演着重要的角色,嗜酸性粒细胞上CD11b的表达水平受到多种细胞因子的影响,如IL-5和GM-CSF,且IL-5剂量依赖性地增加了嗜酸性粒细胞上CD11b的表达<sup>[15]</sup>。ICAM-1虽为重要的黏附分子,但有研究报道过敏和非过敏患者鼻黏膜中可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)计数无显著差异,提示sICAM-1在嗜酸性粒细胞募集中起着次要作用。

### 2.4 IL-5抑制嗜酸性粒细胞的凋亡

IL-5主要通过JAK/STAT和Bid相关信号转导通路抑制嗜酸性粒细胞的凋亡。嗜酸性粒细胞表达STAT3、STAT5a和STAT5b蛋白,IL-5通过激活人嗜酸性粒细胞中STAT3和STAT5相关信号通路,导致STAT3和STAT5的酪氨酸发生磷酸化,磷酸化位点是二聚体形成和进入细胞核的关键所在,p-STAT3和p-STAT5进一步入核,结合STAT共识别DNA序列,调控相关基因Pim-1和cyclin D,使其蛋白表达增加,从而抑制嗜酸性粒细胞的凋亡<sup>[16]</sup>。其中,STAT5b对STAT5驱动的转录更为重要。Bid在嗜酸性粒细胞凋亡中亦发挥重要作用,IL-5通过阻断Bid激活进而抑制嗜酸性粒细胞的凋亡,符合Fas在II型细胞中诱导的凋亡途径<sup>[17]</sup>。有研究表明,缺乏促凋亡蛋白Bid的小鼠,在抗原激发后,支气管肺泡灌洗液中的嗜酸性粒细胞数量增加,炎症反应增强。

### 3 嗜酸性粒细胞胞外陷阱(eosinophil extracellular traps, EETs)对 ECRS 的影响

细胞胞外陷阱(extracellular traps, ETs)是一种全新的快速细胞死亡形式,首次在中性粒细胞中发现。细胞激活后产生活性氧,如过氧化氢,通过NADPH氧化酶启动信号级联,核膜和细胞膜解体,ETs随之产生<sup>[18]</sup>,该结构由染色质-DNA骨架与附着的抗菌肽和酶组成,抗菌肽和酶可以捕获和杀死微生物<sup>[19]</sup>。这种形式的细胞死亡既不是凋亡也不是坏死,具体机制有待进一步阐明。研究表明激活的嗜酸性粒细胞亦可产生EETs, EETs参与多种嗜酸性粒细胞相关疾病的发生发展,如 ECRS、变应性支气管肺曲霉病、嗜酸性中耳炎、高嗜酸性粒细胞综合征、慢性阻塞性肺疾病、嗜酸性肉芽肿与多血管炎。在 ECRS 中,补体因子5a、嗜酸性粒细胞趋化因子、干扰素- $\gamma$ 、IL-5、脂多糖和金黄色葡萄球菌等激活嗜酸性粒细胞<sup>[20]</sup>,通过NADPH氧化酶启动信号级联,释放EETs, EETs主要分布于鼻黏膜上皮屏障缺损部位,而在基底部分罕见。其中,金黄色葡萄球菌可直接诱导EETs的形成,进而诱捕细菌并促进宿主对微生物的防御。Gevaert等<sup>[21]</sup>报道:在鼻息肉组织中EET+嗜酸性粒细胞占总嗜酸性粒细胞数量的8.8%;Uribe等<sup>[22]</sup>报道:在鼻息肉组织中具有FEG簇的溶解型嗜酸性粒细胞占总嗜酸性粒细胞数量的9.9%;慢性阻塞性肺疾病患者的痰液中可检测到EETs,且嗜酸性粒细胞游离颗粒和细胞碎片与EETs的数量呈正相关,主要碱性蛋白与EETs共定位,由此可见EETs在嗜酸性炎症疾病的发生发展中发挥着关键作用。然而EETs的形成不同于任何形式的程序性细胞死亡,具体来说,无论是活嗜酸性粒细胞还是死嗜酸性粒细胞,启动因素、刺激因素、刺激时间以及用于评估的实验技术都可能对EETs的形成产生不同的结果。此外,EETs的产生也可能取决于炎症组织和病灶中嗜酸性粒细胞本身的状态。

与中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)相比,EETs含有少量的蛋白酶,这些蛋白酶维持嗜酸性黏液蛋白的稳定性,进而降低炎症细胞对它们的清除能力<sup>[23]</sup>,因此EETs可长期粘附于管腔表面,然而这亦使细菌大量聚集、造成再感染和慢性疾病加重。此外有研究表明,在重症哮喘中,嗜酸性粒细胞释放的EETs可能会进一步激活嗜酸性粒细胞,产生颗粒蛋白,损害上皮细胞使哮喘加

重。ETs的释放最初被认为可能是一种捕获和杀死细菌的重要抗感染机制,从而保护宿主免受微生物入侵,然而,过多的ETs形成或ETs清除减少可加重炎症,激活自身免疫,导致血管相关疾病和缺血-再灌注损伤,并可促进恶性肿瘤的发生发展。

### 4 自噬调节 CRS 的嗜酸性炎症

自噬是一种进化保守的细胞内过程,在细胞免疫反应和各种炎症性疾病的进展中发挥着关键作用。嗜酸性粒细胞是骨髓源性粒细胞,自噬在调节嗜酸性粒细胞造血功能中的重要性仍然是未知的。与支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和肺组织中的其他炎症细胞相比,卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导特异性小鼠哮喘模型中的嗜酸性粒细胞表现出明显的自噬体形成和LC3表达增加;3-MA或Atg5短发夹RNA可抑制自噬,显著改善BALF中气道高反应性,减少嗜酸性粒细胞数量,降低IL-5水平;用抗IL-5单克隆抗体治疗可降低自噬通量和减少嗜酸性粒细胞的数量,这表明IL-5刺激嗜酸性粒细胞的自噬,并以某种方式调节嗜酸性炎症的严重程度<sup>[24]</sup>。亦有研究表明用雷帕霉素抑制mTORC1可以有效地阻断嗜酸性粒细胞分化<sup>[25]</sup>,显著减轻OVA诱导的变应性气道炎症,减少局部气道和外周血中嗜酸性粒细胞的数量,进而可使骨髓中嗜酸性粒细胞谱系祖细胞的数量增加。雷帕霉素同样可降低IL-5转基因小鼠体内的嗜酸性粒细胞水平。尽管关于嗜酸性粒细胞自噬调节的信息非常有限,但目前已有相关证据表明,嗜酸性粒细胞的自噬水平可以调节炎症的严重程度。

细胞自噬在呼吸系统疾病(支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤、囊性纤维病)中起着重要调控作用,然而其在 ECRS 中的作用还须进一步探索。研究表明,自噬亦可通过调节巨噬细胞来影响嗜酸性炎症。在小鼠 ECRS 模型中,巨噬细胞的自噬缺失导致前列腺素(prostaglandin, PG) D2 失调,进一步诱发嗜酸性炎症。PG的产生,特别PGD2是,是形成嗜酸性炎症的重要因素。ECRS患者前列腺素D2合成酶(prostaglandin D2 synthase, PGDS)表达升高,PGD2过量产生,促进了嗜酸性粒细胞的浸润与嗜酸性炎症。PGD2主要由肥大细胞产生,鼻息肉中PGD2的上调与肥大细胞的数量密切相关<sup>[26]</sup>。巨噬细胞特异性缺失自噬关键基因Atg7的小鼠基因表达谱会发生显著变化。与嗜酸

性粒细胞相关的基因(*Rnase2a*、*Rnase2b*和*Itga4*)、与嗜酸性粒细胞存活和激活相关的基因(*Il3*、*Il5*、*Il13*、*Il3ra*、*Il5ra*和*Il13ra2*)、与嗜酸性粒细胞招募相关的基因(*Ccl5*、*Ccl11*、*Ccl24*、*Ccl26*)、肥大细胞相关基因(*Cma1*、*Cpa3*、*Fcer1a*和*Ms4a2*)和PGD2通路相关基因(*COX-2*、*PGD2*受体、*Ptgd2*、*Pparg*)表达上调<sup>[26]</sup>。可以看出,大量的基因差异性表达表明自噬在调节炎症反应中起着关键作用。在自噬受损的小鼠ECRS模型中,自噬体标志物LC3水平表达下降<sup>[27]</sup>,在患有ECRS的小鼠中滴加氯膦酸二钠脂质体,清除自噬缺失的巨噬细胞,可以显著减少血液和组织中嗜酸性粒细胞数量,同时降低鼻窦黏膜中的PGDS水平,减轻炎症反应。因此,增强巨噬细胞自噬可能是缓解ECRS患者嗜酸性炎症的有效治疗策略。

## 5 纤维蛋白沉积加重 ECRS

ECRS的重要组织学特征是黏膜水肿和血浆蛋白沉积。凝血级联上调和纤溶下调强烈诱导鼻黏膜异常纤维蛋白沉积,导致黏膜水肿,这是鼻息肉形成的重要驱动因素<sup>[28]</sup>。ECRS的主要治疗目标是抑制鼻息肉的形成。

### 5.1 凝血级联上调途径

组织因子启动外源性凝血级联进而引发纤维蛋白沉积。血浆中活化的凝血因子VII(coagulation factor VII, FVII)进入组织,与细胞表面TF结合,形成的复合物进一步激活凝血因子X(coagulation factor X, FX),进而导致凝血酶和纤维蛋白凝块的形成<sup>[29]</sup>。研究发现,在ECRS中,嗜酸性粒细胞表达组织因子,组织因子引发外源性凝血级联反应,导致纤维蛋白沉积和组织重塑。在鼻息肉组织中,嗜酸性粒细胞数量与纤维蛋白的沉积之间存在显著正相关。L-plastin是一种白细胞特异性肌动蛋白结合蛋白,在阿司匹林加重型慢性鼻窦炎患者的鼻息肉中表达上调。免疫组化结果显示,组织因子主要位于嗜酸性粒细胞周围,与L-plastin共定位于鼻息肉。在使用人嗜酸性粒细胞细胞系细胞进行的细胞培养实验中,L-plastin的沉默破坏了组织因子在细胞表面的易位<sup>[30]</sup>,因此推测L-plastin可能参与了组织因子转位到嗜酸性粒细胞的过程,进而与FVII结合,引发外源性凝血级联反应,导致ECRS患者鼻黏膜中纤维蛋白的过度沉积。

### 5.2 纤溶下调途径

纤溶酶是尿激酶纤溶酶原激活剂(urokinase

plasminogen activator, u-PA)和组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)裂解纤溶酶原产生的。u-PA和t-PA的活性受纤溶酶原激活因子和抑制因子的调控<sup>[31]</sup>。CRSwNP患者的鼻黏膜中t-PA表达降低,而u-PA表达水平没有改变,纤溶过程受到抑制,纤维蛋白沉积增加,最终形成鼻息肉。Dupilumab是一种抗IL-4受体 $\alpha$ 亚基的全人源化单克隆抗体,通过阻断IL-4和IL-13信号传导,驱动Th2免疫反应。3期临床试验证明: Dupilumab恢复鼻上皮细胞中t-PA的生成,进而激活纤溶,导致鼻息肉体积缩小<sup>[32]</sup>。此外,t-PA可以作为细胞因子与细胞膜受体低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density-lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1)结合,t-PA/LRP-1通路可促进中枢神经系统一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生<sup>[33]</sup>。其中,上呼吸道以及鼻窦是产生NO的主要来源,NO有助于局部宿主抵御细菌、病毒和真菌感染,而ECRS患者中NO水平显著降低,调节纤毛运动能力减弱,不能充分清除呼吸道异物,导致鼻窦或鼻旁窦经常有真菌和细菌长期定植,特别是金黄色葡萄球菌,加重局部炎症反应,促进ECRS的发生发展。

## 6 小结

慢性鼻窦炎是一种复杂的异质性疾病。其中,ECRS以Th2型细胞反应和明显的嗜酸性粒细胞浸润为特征。尽管ECRS具有难治性、易复发等特点,但已有充足的证据解释其免疫相关病理生理学机制,抑制嗜酸性粒细胞的生物学功能将改善ECRS患者的临床症状和提高他们的生活质量。

### 参考文献:

- [1] Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2019, 57(3): 162-168.
- [2] 孙燕, 罗志强. 嗜酸性粒细胞与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的相关性研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(1): 104-108.
- [3] Bochner BS, Stevens WW. Biology and function of eosinophils in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps[J]. *Allergy Asthma Immun*, 2021, 13(1): 8.
- [4] Grgić MV, Čupić H, Kalogjera L, et al. Surgical treatment for nasal polyposis: predictors of outcome[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(12): 3735-3743.
- [5] Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, et al. Mucosal eosinophilia

- and recurrence of nasal polyps-new classification of chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*,2011,49(4):392-396.
- [6] Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Rhinology*,2016,54(2):150-159.
- [7] Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*,2011,87(8):463-485.
- [8] Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Allergol Int*,2020,69(2):178-186.
- [9] Sarkis E, Patel S, Burns K, et al. Anti-interleukin (IL)-5 as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia[J]. *J Asthma*,2020,57(1):82-86.
- [10] Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia[J]. *Curr Opin Immunol*,2008,20(3):288-294.
- [11] Martinez-Moczygemba M, Huston DP, Lei JT. JAK kinases control IL-5 receptor ubiquitination, degradation, and internalization[J]. *J Leukoc Biol*,2007,81(4):1137-1148.
- [12] Kouro T, Takatsu K. IL-5-and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy[J]. *Int Immunol*,2009,21(12):1303-1309.
- [13] Inoue H, Kato R, Fukuyama S, et al. Spred-1 negatively regulates allergen-induced airway eosinophilia and hyperresponsiveness[J]. *J Exp Med*,2005,201(1):73-82.
- [14] Sanmugalingham D, De Vries E, Gauntlett R, et al. Interleukin-5 enhances eosinophil adhesion to bronchial epithelial cells[J]. *Clin Exp Allergy*,2000,30(2):255-263.
- [15] Angulo EL, McKernan EM, Fichtinger PS, et al. Comparison of IL-33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils[J]. *PLoS One*,2019,14(9):e0217807.
- [16] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. Erratum to: JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases; Current and Future Prospects[J]. *Drugs*,2017,77(11):1261.
- [17] Gross Atan. BCL-2 family proteins as regulators of mitochondria metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta*,2016,1857(8):1243-1246.
- [18] Mukherjee M, Lacy P, Ueki S. Eosinophil extracellular traps and inflammatory pathologies—Untangling the web! [J]. *Front Immunol*,2018,9( undefined ):2763.
- [19] Wartha F, Henriques-Normark B. ETosis: a novel cell death pathway[J]. *Sci Signal*,2008,1(21):pe25.
- [20] Gevaert E, Zhang N, Krysko O, et al. Extracellular eosinophilic traps in association with *Staphylococcus aureus* at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2017,139(6):1849-1860.
- [21] Gevaert E, Zhang N, Krysko O, et al. Extracellular eosinophilic traps in association with *Staphylococcus aureus* at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2017,139(6):1849-1860.
- [22] Uribe Echevarría L, Leimgruber C, García González J, et al. Evidence of eosinophil extracellular trap cell death in COPD; does it represent the trigger that switches on the disease? [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*,2017,12( undefined ):885-896.
- [23] Hwang CS, Park SC, Cho HJ, et al. Eosinophil extracellular trap formation is closely associated with disease severity in chronic rhinosinusitis regardless of nasal polyp status[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):8061.
- [24] Liu JN, Suh DH, Trinh HK, et al. The role of autophagy in allergic inflammation: a new target for severe asthma[J]. *Exp Mol Med*,2016,48(7):e243.
- [25] Hua W, Liu H, Xia LX, et al. Rapamycin inhibition of eosinophil differentiation attenuates allergic airway inflammation in mice[J]. *Respirology*,2015,20(7):1055-1065.
- [26] Choi GE, Yoon SY, Kim JY, et al. Autophagy deficiency in myeloid cells exacerbates eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2018,141(3):938-950.
- [27] Wang LF, Chien CY, Yang YH, et al. Autophagy is deficient and inversely correlated with COX-2 expression in nasal polyps: a novel insight into the inflammation mechanism[J]. *Rhinology*,2015,53(3):270-276.
- [28] Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: the roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2020,145(3):740-750.
- [29] Shimizu S, Ogawa T, Takezawa K, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in nasal mucosa and nasal secretions of chronic rhinosinusitis with nasal polyp[J]. *Am J Rhinol Allergy*,2015,29(4):235-242.
- [30] Takabayashi T, Tanaka Y, Susuki D, et al. Increased expression of L-plastin in nasal polyp of patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease[J]. *Allergy*,2019,74(7):1307-1316.
- [31] Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2013,187(1):49-57.
- [32] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials[J]. *Lancet*,2019,394(10209):1638-1650.
- [33] Lemarchant S, Docagne F, Emery E, et al. tPA in the injured central nervous system: different scenarios starring the same actor? [J]. *Neuropharmacology*,2012,62(2):749-756.

(收稿日期:2021-08-01)

本文引用格式:李凤珍,刘环海. 慢性嗜酸性粒细胞型鼻窦炎的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(4):30-34. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221291

Cite this article as:LI Fengzhen, LIU Huanhai. Research progress on chronic eosinophilic sinusitis[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022,28(4):30-34. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221291